



TITLE:

副性器分泌液の糖蛋白に関する研究 第2編: 前立腺分泌液のムコ多糖体と各種ホルモンによる影響

AUTHOR(S):

梶尾, 克彦

CITATION:

梶尾, 克彦. 副性器分泌液の糖蛋白に関する研究 第2編: 前立腺分泌液のムコ多糖体と各種ホルモンによる影響. 泌尿器科紀要 1966, 12(5): 423-434

ISSUE DATE:

1966-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112961>

RIGHT:

副性器分泌液の糖蛋白に関する研究

第II編 前立腺分泌液のムコ多糖体と各種ホルモンによる影響

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

梶 尾 克 彦

STUDIES ON GLYCOPROTEIN IN THE FLUIDS OF THE MALE
ACCESSORY SEXUAL ORGANSPart II Mucopolysaccharides in the Prostatic Fluid and Effect of Administration
of Various Hormones

Katsuhiko KAJIO

*From the Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine**(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

Using Huggins' dog, studies were carried out on effect of administration of various hormones on mucopolysaccharide (MPS) content in the prostatic fluid measured by Boas' method.

1. MPS content in the prostatic fluid of normal dog ranged between 133 and 197 γ /dl.
2. Following testosterone propionate administration, MPS content increased, although different dosage of the drug with daily amounts of 5 mg, 10 mg or 20 mg made no much difference of its effect on MPS.
3. Following estradiol benzoate administration, MPS content begun to decrease from the 5th day. Returning of MPS level was observed around 15 days after discontinuance of the drug administration.
4. The MPS content also decreased following administration of mixture of male and female sexual hormones (20:1).
5. In the group given gonadotropic hormone, the MPS level fairly increased during administration, and gradually decreased after cessation of the drug. The effect of hormones was larger in the order of HCG, PMS and Gonasteron.
6. During administration of ACTH, the MPS level tended to elevate. The increasing rate of MPS was larger than that of mucoprotein. No significant change was observed with administration of hydrocorticosterone.
7. In the group given prolactin, the MPS content showed either some increase or no change.
8. No significant alteration on MPS content was seen following administration of thyroid hormone or antithyroid drug.
9. MPS content in prostatic fluid of castrated dog showed a prompt decrease, and a replacement therapy with male sexual hormone resulted a returning of MPS content, although the dosage of around 10 mg did not make a rise about the control level.

緒 言

ムコ多糖体は核酸、蛋白質、脂肪とならんで生体を構成する必須高分子組織の一つで、ウロン酸、アミノ糖および一部硫酸よりなる高分子化合物で生体内に於いて少量の蛋白質と結合して存在する。由来ムコ多糖体の存在及び生理的意義は極めて多種多様で軟骨の構成組材²⁴⁾、結合組織線の構成成分として⁴⁹⁾、又塩類の代謝にも関与し更に血液の凝固⁷⁶⁾や血液型物質⁵²⁾としても重要な役割を占めている。

一般に結合組織の構成々分としては Fibroblast をはじめとする細胞成分と、線維蛋白 (Collagen, Elastin, Reticulin) とこれを包埋する無構造の線維間質からなり、この中 Collagen は生体内線維の大部分を占めその形成過程についての研究はあまり行なわれていないが、その測定に関しては多くの場合組織化学的に行なわれ、又化学的には Hydroxyprolin の定量で行なっている。一方細胞間質の主成分としては Hexosamin, Glucronic acid を構成々分とする Acid mucopolysaccharide が見られその増殖にさいしてはまず結合組織中のムコ多糖体の増加が認められ、ついで結合組織線の増殖が続行する事が Dunphy¹⁵⁾、Slack⁷²⁾ 等の報告により知られ、又結合組織の疾患に際しムコ多糖体の異常を見る事が明らかにされている。

一方泌尿器科領域に於ける結合組織の異常を見る前立腺肥大症に関する発生病理、組織学的検索は多く見られ、これに関するムコ多糖体の研究も Arcadi をはじめ可成りの報告があるが前立腺分泌液に関する報告は見られない。

前立腺のホルモン依存性に関しては Hunter 以来数多くの文献があり、泌尿器科に於ては前立腺の疾病である肥大症、癌に対する治療法としての性ホルモン又は他種ホルモンを使用する機会は次第に多くなりつつある。そこで本実験は本教室に於ける前立腺外分泌研究の一環をなすものであるが、著者は前編に引続き前立腺肥大症の線維形成に関する生化学的研究及び諸種ホルモンの影響を見るため前立腺分泌液中 Mucopolysaccharide (以下 MPS と略す) の

測定を行なったので以下報告する。

実 験 方 法

1. 実験動物：体重 9~20kg の雄成熟犬を使用した。

2. 使用したホルモン剤 (以下ホと略す) 男性ホ：Testosterone propionate (Tp), 女性ホ：Estradiol benzoate (Eb), 性腺刺激ホ：HCG (Gonotropin), PMS (Serotropin), Gonasteron, 下垂体副腎皮質ホ：ACTH, Hydrocortisone acetate (HC), Prolactin, 蛋白同化ホ：4-Cl T.A, 甲状腺ホ：甲状腺末 Methylmercaptoimidazol (MMI)。

3. 前立腺瘻犬の作成および分泌液採取法, Huggins による前立腺瘻犬を作成し、塩酸ピロカルピン 10mg 静注後60分間分泌液の採取を行なった。

4. MPS測定法

Boas⁷⁾ の Hexosamin 測定法に従って行なう。

分泌液を高圧加熱、加水分解し、加水分解中のアミノ糖を酸性イオン交換樹脂 Dowex 50 によって吸着処理し、これをアセチルアセトンと縮合させてピロール誘導体を形成し、さらに P-ジメチルアミノベンズアルデハイドと縮合させて着色生成物を作る。これを L-グルコサミンによる標準曲線と対比して被験液中の Hexosamin の量を求めた。

5. ホ使用法および投与法 (第I編において詳述したので略す)。

実 験 成 績

1. 無処置群

対照犬において測定した前立腺分泌中の MPS は最高 197γ/dl, 最低 133γ/dl と少しばかりの幅を認めた。しかし分泌量の多少による比例的な増減は認められなかった。

2. 男性ホ投与群

Tp 5mg, 10mg, 20mg 毎日連続投与

第1, 2, 3表の如くいずれも投与後5日目にやや増加し、投与中漸増の傾向を呈し10日目に最高値例を見るも殆んど中止前に最高値を示し、中止により漸減するもなお Tp の効果の持続を呈し、中止後10日ないし15日に処置前の値を示す。投与ホの量によるホ効果に多少の差を見るも比例変動は見られなかった。

3. 女性ホ投与群

Eb 0.03mg 2日間隔投与

第4表の如く投与後5日目に急激に低下し、35%前後の減少率を示し投与中はなお徐々に減少の傾向を呈し、中止後もなお長期間抑制された値が持続し、中止

第1表 Tp 5mg 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
1	MPS 分泌量	140 1.5	165 6.5	220 4.7	246 10.3	228 4.0	210 2.0	165 1.2	160 2.0
2	MPS 分泌量	150 2.5	158 5.0	230 4.8	238 8.5	265 7.0	250 4.0	170 3.0	162 2.0
3	MPS 分泌量	155 4.0	177 8.5	215 11.0	253 10.5	304 10.5	283 7.5	207 6.0	160 5.0
4	MPS 分泌量	134 3.5	150 7.0	160 10.0	220 9.0	185 11.5	166 7.5	140 5.0	135 3.0

第2表 Tp 10mg 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
5	MPS 分泌量	140 1.0	165 1.0	220 1.1	246 4.5	228 6.0	210 5.9	265 2.7	160 3.0
6	MPS 分泌量	150 2.0	158 5.3	230 7.0	238 5.5	265 7.5	250 5.0	170 3.8	160 3.0
7	MPS 分泌量	155 4.3	177 8.2	215 14.0	253 10.5	304 11.0	284 7.0	207 4.0	160 4.0
8	MPS 分泌量	134 2.0	150 5.0	160 10.5	220 11.0	185 8.5	166 4.5	164 2.5	135 2.0

第3表 Tp 20mg 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後6日	10 日	15 日
9	MPS 分泌量	154 4.5	166 8.2	193 8.5	245 9.0	250 9.0	232 9.3	191 5.5	161 4.0
10	MPS 分泌量	160 5.5	193 7.8	205 10.0	233 11.5	260 10.5	200 8.5	174 6.0	158 6.0
11	MPS 分泌量	173 3.5	198 7.8	224 10.0	285 11.5	283 10.5	251 8.5	193 6.2	180 4.0
12	MPS 分泌量	165 4.3	170 6.3	221 8.9	253 15.0	238 16.5	194 13.0	183 10.2	170 5.5

後15日ないし20日目で回復の傾向を見るも処置前の値に比しかなり低い値を認めた。

4. 男女性ホ混合投与群

Tp 5mg+Eb 0.25mg 2日間隔投与

第5表の如く一般に5日目にすでに低値を認め、以後投与中漸減し中止後も可成り長期間にわたりホ効果の持続を示し中止後5日目まで減少の傾向を呈し、10日目よりやや回復の傾向を見るも処置前の値を示すまでにはなお長期間を要した。

5. 性腺刺激ホ投与群

HCG 500 iu 3日間隔投与。PMS 500 iu 毎日連続投与。Gonasteron 2cc 2日間隔投与。

第6, 7, 8表の如く一般に5日目より対照に比し高値を測定し、以後漸増の傾向を示し、15日目に最高値を見る例もあるが他は中止前に最高値を呈し、その後漸減し10日ないし15日目で処置前の値に近づく。投与ホの種類によるホ効果はHCG, PMS, Gonasteronの順に影響力が減少する様に思われた。

6. Tp+PMS 投与群

第9表の如くいずれも投与中漸増し、中止後もホ効果は長期間持続するもその後減少する傾向を示す。一般に中止前に最高値を示す例を多く見るもNo. 29においては中止後5日目に最高値を示す例も見られる。また中止後も多くの場合15日目においてもなおホ効果の

第4表 Eb 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	中止後5日	10 日	15 日	20 日
13	MPS 分泌量	185 10.5	120 4.0	101 1.0	112 1.0	100 1.0	105 1.0	140 2.3
14	MPS 分泌量	172 8.7	114 3.3	100 1.0	95 1.0	98 1.0	102 1.0	125 1.0

第5表 Tp+Eb 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
15	MPS 分泌量	175 6.0	160 5.5	128 2.8	122 2.8	115 4.0	110 2.8	115 4.9	120 5.0
16	MPS 分泌量	150 10.0	148 5.5	122 3.2	115 2.5	110 3.0	112 2.8	125 4.0	138 4.8
17	MPS 分泌量	165 8.0	145 4.3	132 2.5	123 1.5	114 1.0	110 2.0	123 3.5	134 4.8

第6表 HCG 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
18	MPS 分泌量	135 1.0	172 3.7	204 10.3	288 14.5	270 15.0	210 12.2	164 7.3	140 2.7
19	MPS 分泌量	148 2.5	178 5.5	244 12.3	273 14.8	269 13.0	254 10.7	183 6.6	152 2.0
20	MPS 分泌量	175 4.0	193 7.3	263 11.5	273 10.3	283 12.3	220 9.8	199 7.3	173 3.5

第7表 PMS 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
21	MPS 分泌量	155 2.5	177 6.2	210 7.4	243 8.5	244 9.3	221 5.6	165 1.3	150 1.2
22	MPS 分泌量	173 3.5	192 5.2	220 8.3	224 9.2	230 8.5	210 4.8	184 2.6	172 2.0
23	MPS 分泌量	185 1.0	194 2.3	210 4.3	250 5.5	248 10.5	224 2.4	203 1.0	191 1.0
24	MPS 分泌量	187 3.3	198 2.8	219 2.2	235 2.5	293 2.6	250 1.8	200 1.7	190 2.0

第8表 Gonasteron 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
25	MPS 分泌量	147 1.0	160 1.5	160 1.5	188 1.8	182 2.5	162 1.0	155 1.0	140 1.0
26	MPS 分泌量	140 1.0	152 1.2	177 3.3	185 3.8	180 6.0	164 6.1	157 1.1	143 1.0
27	MPS 分泌量	152 2.4	154 6.3	167 11.2	170 11.0	178 10.5	172 7.4	163 5.5	160 3.1

第9表 Tp+PMS 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
28	MPS 分泌量	135 1.0	172 1.0	204 1.5	288 5.0	270 7.8	210 9.7	164 7.2	140 4.5
29	MPS 分泌量	148 3.0	178 3.4	244 3.9	283 5.9	289 5.6	294 4.2	233 2.0	162 1.0
30	MPS 分泌量	175 2.5	193 4.3	263 4.5	305 8.0	316 11.2	220 6.7	209 4.5	193 2.0

持続を呈する。単独投与時に比し殆んど同様変化を見るもホ効果の持続期間がやや延長している様に見られた。

7. 下垂体副腎皮質ホ投与群

i) ACTH 10 iu 毎日連続投与

第10表の如くいずれも投与中漸増し、15日目に最高値を示す例を見るも他は中止前に最高値を示し以後漸減し中止後15日目に処置前の値に近づいた。

ii) HC 25mg 毎日連続投与

第11表の如く投与に際しやや増加し、中止により減少する傾向を示すも他種ホ投与時におけるよりホの影響が少なく、有意の変化を示したとは考えられなかった。

iii) Prolactin 50 iu 毎日連続投与

第12表の如く No. 38 の例においては投与中対照に比して高値を示し、中止後は減少し15日目に処置前の値に近づく例を見るも他は投与中投与後を通じわずかながらの増減を見るも一定した変化に乏しかった。

第10表 ACTH 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
31	MPS 分泌量	154 2.5	156 3.3	192 5.1	224 6.3	263 7.0	235 6.3	202 4.3	165 4.8
32	MPS 分泌量	165 2.3	177 3.0	198 5.5	215 6.7	224 6.0	210 6.3	170 6.7	163 6.0
33	MPS 分泌量	167 4.5	180 6.2	197 8.5	235 7.0	225 10.0	203 10.4	168 7.0	165 5.5

第11表 HC 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
34	MPS 分泌量	152 5.5	162 4.3	170 6.2	166 4.8	165 5.7	168 4.4	160 5.0	155 6.0
35	MPS 分泌量	134 10.0	150 10.3	155 9.1	160 7.6	154 6.8	155 4.7	130 6.2	133 4.7
36	MPS 分泌量	157 7.3	163 9.2	178 4.8	170 5.5	173 5.2	160 6.2	155 6.0	161 8.0
37	MPS 分泌量	154 18.0	155 20.5	179 12.0	183 12.4	180 12.5	162 13.8	158 12.0	155 8.0

8. 蛋白同化ホ投与群

4-Cl TA 10mg 毎日連続投与

第13表の如く No. 44 の例においては投与後5日目に最高値を示し、以後漸減し中止後10日目で処置前の値を示す例を見るも、他はいずれも投与中増加し中止前に最高値を認め中止後もなお 4-Cl TA の影響を示し10日ないし15日目に処置前の値を呈した。

9. 甲状腺ホ投与群

i) 甲状腺末 0.2mg 毎日連続投与

第14表の如く一般に投与中、中止後を通じわずかな増減を認めるも、ホ投与による影響を見る事は出来なかった。

ii) MMI 10mg 毎日連続投与

第15表の如く投与中わずかに減少する傾向も見られ

第12表 Prolactin 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
38	MPS 分泌量	155 7.6	176 9.4	263 2.2	215 6.8	230 6.8	180 2.0	175 8.4	152 7.8
39	MPS 分泌量	158 8.5	173 6.0	164 8.0	170 9.3	150 10.0	153 10.5	152 10.2	160 9.5
40	MPS 分泌量	171 4.8	173 3.5	153 5.6	155 12.5	178 13.8	168 13.0	173 7.3	169 8.5

第13表 4-Cl TA 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
41	MPS 分泌量	155 6.9	176 5.6	183 4.5	205 4.9	230 4.6	180 2.4	175 4.5	152 2.4
42	MPS 分泌量	173 12.0	182 12.0	193 23.0	215 42.0	220 26.0	200 25.0	174 23.0	168 13.4
43	MPS 分泌量	165 3.5	165 6.3	184 4.4	192 3.8	191 3.7	195 3.5	167 3.0	166 3.2
44	MPS 分泌量	134 2.7	183 2.7	165 2.8	167 2.5	160 2.3	148 2.3	130 2.4	133 2.4

第14表 甲状腺末投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	20 日
45	MPS 分泌量	141 5.2	139 5.4	147 5.0	152 5.0	154 2.7	155 2.7	138 2.2	140 3.5
46	MPS 分泌量	165 4.2	170 5.2	177 4.3	154 4.5	152 5.1	162 3.8	163 4.2	168 2.4
47	MPS 分泌量	152 3.8	154 5.2	150 4.5	148 4.0	127 5.1	122 4.3	148 3.5	160 3.3

第15表 MMI 投与群

犬番号		対 照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日	15 日
48	MPS 分泌量	197 8.2	205 9.7	180 10.5	170 8.3	174 7.0	188 6.4	180 5.5	185 6.3
49	MPS 分泌量	162 5.7	135 6.0	160 6.3	153 7.0	150 4.5	153 4.4	168 3.5	165 3.5

第16表 去勢後 Tp 投与群

犬番号		去勢前対照	去勢後対照	5 日	10 日	15 日	20 日	中止後5日	10 日
50	MPS 分泌量	155 8.5	125 1.0	133 1.8	135 2.5	138 5.4	143 7.6	137 8.3	128 2.4
51	MPS 分泌量	154 22.8	110 1.5	112 2.2	118 2.2	126 9.8	130 18.0	115 11.7	111 8.5
52	MPS 分泌量	163 7.0	134 1.0	138 1.5	154 2.1	162 4.5	161 7.8	142 10.7	130 2.6

たが全般にホ投与による影響は認められなかった。

II 去勢犬

犬において除糞術を施行すると5日ないし10日において前立腺分泌液の減少あるいは廃絶を見る。この期間における MPS の変化は Eb 類似の変化を示し5日目にまでに対照に比し可成りの低値を認める。

1. Tp 10mg 毎日連続投与

第16表の如く去勢により可成りの低値を示し、Tp 投与により漸増し20日目に最高値を認めるも去勢前対照値に比し類似のあるいはそれ以下の値を認めた。中止後5日目にやや増加を認めなおホ効果の持続を見るも10日目に急激な減少を示した。

考按及び総括

結合組織の線維形成に基質 MPS の関与する事は古くから知られている。結合組織中に最も広く存在する Collagen の測定は線維形成に関し間質の主成分をなす Hexosamin の測定とともに重要な役を演ずるものと考えられている。高橋⁷⁷⁾等によると肝 Hexosamin 量は傷害後5週目に最高に達し、以後漸減する。これに対し Hydroxyprolin は5週目以後に急速な増加を見ると報告している。一般に結合組織の異常により生ずる諸疾患、動脈硬化症、膠原病、肝硬変症、前立腺肥大症等に於ては病変局所に MPS の異常を来す事が明らかにされ、和田⁸⁸⁾はラットを用いた実験的肝硬変発生過程に於いても病変の進行とはば並行して尿中 MPS の増加を見た報告している。その他結合組織の病変によるものとして、糖尿病、Hurler 病⁴⁵⁾外科的手術後⁸¹⁾、妊娠時¹⁵⁾、悪性腫瘍⁵⁰⁾等に於て尿中 MPS の異常を見ると報告されている。

又組織内の MPS の代謝は年令により異なることされ、Layton⁴⁴⁾は鶏胎盤の MPS の生成能は発育と共に次第に低下する事を明らかにしている。Boas⁹⁾はラットの皮下組織中の Hexosamin は年令の増加により減少している事を認め、又 Kohman は尿中 MPS は小児期では成人に比し高値を示し、年令と共に増し、12~20才では最高値を示すと報告している。一方 Meyer⁵⁰⁾は年令による組織内 MPS の変化を各分画について調べた結果、大動脈組織中ヒア

ルロン酸およびコンドロイチン硫酸 B、ヘパリン硫酸は増加するが全体としての MPS の量は年令による有意の差を見なかったと報告している。又雑賀⁸⁷⁾は前立腺組織中の MPS を測定し青年に於ける前立腺組織に比し老人殊に肥大前立腺組織中の MPS が著しく多い事を認めている。一般に前立腺組織中の MPS は著しく高値を示すと云われ、伊藤⁸¹⁾の測定した皮膚の値や肉芽組織に於けるより高値を示し、マウスの肝線維症の値より低値を示すとされ、個体差も少ないと云われている。

男性に於ける副性器とされる前立腺はホ依存性の強い臓器であり、Huggins²⁷⁾を始め Moore⁵¹⁾、Price⁶¹⁾、Korenchevsky⁸⁹⁾、Weller⁸⁰⁾、Pfeiffer、McEvan、Zondek、Wolf、Lacassagne⁴²⁾等又我国に於ては中山⁵⁵⁾、亀甲等に於て前立腺に対するホの影響を見た数多くの報告が見られるが、いづれもラット又はマウスを用いたもので、前立腺分泌液に関する報告は Huggins、Rosenkranz⁶³⁾ 64) 65)、大野⁵⁷⁾等と比較的少ない。

1. 男性ホ投与により性器および副性器の瀰漫性の肥大増殖および機能亢進が知られている^{62) 83) 84)}。Huggins^{25) 26) 27) 29)}等の研究によると男性ホ投与により去勢犬の前立腺の大きさならびに分泌量が正常化されると報告しているが、亀甲はこれに関し去勢後副性器萎縮の完成した時期から男性ホの大量投与により副性器萎縮の回復が見られたと報告している。

一方 MPS の男性ホによる影響について Ludwig⁴⁷⁾は雄鶏の鶏冠は男性ホで肥大して、発育中は鶏冠の結合組織中 MPS の蓄積が起ると報告している。従って去勢により MPS の産生は阻害されると云われる。Boas^{4) 6)}は生化学的に鶏冠の結合組織中の MPS はヒアルロン酸である事を明らかにし、既に発達した鶏冠に対し Tp の投与を行なった結果特別な変化を示さなかったと報告している。

著者の実験に於ては Tp 5~20mg 投与による影響を見たが、殆んど例に於いて投与後10日~15日で急激な増加を来し、以後漸増し中止により可成りの速度で減少し約15日で処置前の値を示したが、投与ホの量による比例的な増

減は見られなかった。

2. 女性ホの長期間投与により Lacassagne 等⁴²⁾はマウスを用いた実験で前立腺中央部の腺管上皮に扁平化を生じ次いで間質の線維性増殖を来したと報告し、Burrows 等¹²⁾はマウスに女性ホの長期間投与を行ない前立腺肥大症様の变化を生じたと述べている。又亀甲³⁴⁾はラットを用いて女性ホの投与を行ない重量の減少、腺上皮の萎縮を来したと報告している。

結合織に対する Eb の影響は組織化学的方法により比較的早くから知られている。即ち1938年 Zuckerman 等により未成熟短尾猿を用い、Eb の注射を行なった結果性器皮膚中のヒアルロン酸の含有量の増加を見、更にその部の皮膚を胸壁に移殖しても同様現象が認められたと報告している。

女性ホ投与により性器および副性器に増大したヒアルロン酸は水分を吸収すると云われ、従ってラットに女性ホを投与した場合前立腺組織の浮腫形成による前立腺の増大が考えられる。又 Boström, Odeblad^{11), 58)}は家兎子宮内膜間質部の MPS は Eb により促進されると述べている。最近 Gresh & Gatchpole²⁰⁾は Eb の結合織に及ぼす作用を組織化学的に説明し、大動脈、肋軟骨中の硫酸化 MPS の生成を阻害すると報告しており、又 Boas¹⁵⁾は雄鶏冠の肥大に MPS が阻止的に働くとしている。その後 Kvarstein 等⁴¹⁾によると Eb はコンドロイチン硫酸Bの生成を阻害すると言うが性ホがコンドロイチン硫酸や Hexosamin の代謝に如何に影響するか未だ充分に解明されていない。

著者の実験成績によると5日目に対照の2/3と可成りの減少を来し以後やや減少の傾向を示し、中止後もほぼ一定値を保ち20日目より回復の傾向があるがムコ蛋白質の変化に比し減少率も小さく又 Eb の効果持続も短期間の様に見られた。

3. 性腺刺激ホ投与に於いて、男子性機能は間脳、下垂体並びに睾丸の三者が一つのサークルをなし相互に影響しあってはじめて完全な機能逐行が期待出来るものであってそのサークルのどれに障害が生じても睾丸機能失調を生ず

る。長期間にわたる性腺刺激ホの欠乏により睾丸は既に高度の萎縮に陥入すると性腺刺激ホに対する感受性を喪失すると考えられる。又ラット下垂体剔出後性腺刺激ホの投与においてその反応は剔出後日数の経過するとともに急速に睾丸機能の減退を来す^{22), 75)}。従って睾丸に対し強く支配されている前立腺はその形態学および機能的変化に於いて下垂体と睾丸なる一連の關係に依存的影響を受けている。

Gonadotropin の結合織に対する作用は直接作用によるものではなく、睾丸を介したものであると考えられる。Spunt⁷⁴⁾によると Gonadotropin は結合織基質の透過性を増加させると報告し、Catchpole⁴⁴⁾はラットに Gonadotropin を投与する事により卵巢の間質中に解重合の現象を生じたと報告している。又 Ellis 等¹⁶⁾により下垂体剔出ラットの肋軟骨中コンドロイチン硫酸は減少し、成長ホ投与により再び増加すると報告している。

著者の実験成績に於いて HCG 投与では5日目よりやや増加の傾向を示し15~20日目に最高値を示し、中止により急激な低値を示しその後10日目で処置前の値に近づく。全般的に Tp 投与時に比しホの影響による MPS の増加率及び効果持続期間がやや小さい様に思われた。

PMS 投与では一般に5日目より漸次増大する傾向があり、15日目に最高値を示す例も見られるが他は20日目に最高値を示し、中止により可成りの速さで減少し15日目に処置前の値になるがなおそれ以後までホ効果を示す例も認められる。一般にムコ蛋白に比しホ効果がやや大きく持続期間も長い様に見受けられた。

Gonasteron 投与は全般に於いて投与中漸増の傾向を呈し、15日、20日と夫々最高値を示し中止により漸減し10日後に処置前の値を示す。前記3種の性刺激ホを比較した時、HCG, PMS, Gonasteron の順にホ効果の影響が減少する傾向を見た。又これはムコ蛋白の場合も同様結果が得られた。

4. 間脳と共にホルモン環境の中枢をなす下垂体は副腎、性腺と共に一連の内分泌関係を有し、腫瘍発生あるいは抑制に及ぼす効果につい

ては既に多くの文献が見られ最近その傾向としては腫瘍発生に関し下垂体機能亢進は促進的に、減退は抑制的に作用するとしている^{32) 46)}

一方、正常前立腺に及ぼす影響として古く Smith 等は下垂体剔除により去勢術と同様前立腺の萎縮を来す事を報告し、Huggins³⁰⁾ はこれを Gonadotropin の消失による男性ホ分泌停止の結果生じた二次的变化であるとし、Scott 等⁶⁸⁾ も去勢および垂剔ラットで同様の成績を報告している^{28) 60)}

ACTH は副腎皮質を直接支配する重要な因子であり、前立腺に対しても Corticoid の作用と類似していると考えられ、加藤³³⁾ は ACTH 投与による副腎皮質機能亢進と共に前立腺機能の亢進を認めている。又大野は Huggins dog による前立腺分泌液中酸ホスファターゼが ACTH により著しく増大されると報告している。

一方、副腎皮質ホの結合織に与える影響は Selye⁷⁰⁾ が MPS の変化と適応症候群の関係につき注意を喚起して以来多くの報告を見るが、Shetlar⁷¹⁾ はラット下垂体剔除を行なうと MPS は減少するが下垂体が直接 MPS の産生を障碍するものではない事を示し、Weimer⁷⁹⁾ も下垂体副腎系ホが MPS と直接には対応しないと述べている。Boas⁹⁾ もこれに関しては同一見解をもっているが、一方 Kelley³⁵⁾ は MPS が副腎の支配下にある事を示唆し Layton⁴³⁾ は HC 投与によりコンドロイチン硫酸の合製を抑制し組織増殖を抑制するとともに MPS の減少を来すとし、Bollet 等¹⁰⁾ も HC 投与は肉芽組織の発育を阻害すると述べている。又 Kushner⁴⁰⁾ は ACTH の注射により MPS の増加を来すたと報告している。

著者の実験に於いては ACTH 投与の場合ホ投与期間中全般的に漸増の傾向を示し、中止により10~15日目に処置前の値を示した。

HC 投与の場合やや増加を見るも全般的に有意の変動を見なかった。

5. Prolactin (PL と略す) は偽妊の兎を去勢し前葉物質を作用させる事により活潑なる乳汁分泌を起こさせる事により発見されたが、こ

の他卵巣機能を維持する事が一般に認められている。従って産婦人科的には多くの研究を見るも、雄性動物に於ける意義は不明な点が多くだ前立腺に直接作用するものと想像されているに過ぎぬ。Sonnenberg⁷³⁾ は ¹³¹I をラットに投与した所雌では卵巣に雄では前立腺に多く摂取されたと報告している。次いで Scott 等⁶⁸⁾ は下垂体剔除ラット前立腺は無処置ラットに比し Tp の感受性が弱く、これに PL を併用すると前立腺の発育が促進されるとし、前立腺に対する PL の関連性を有する事を認めている¹⁹⁾ これに対し Segaloff⁶⁹⁾、Maddock 等⁴⁸⁾ は PL 単独投与では前立腺重量及び組織学的に何の見るべき変化はなかったと述べている。最近浅野¹¹⁾ は PL は男性ホ存在下にラット前立腺、精囊腺の発育を促進させ、しかも投与量に比例的な関係を有すると報告している。

著者の実験に於いては投与中やや増大した例を見るも一般に投与量に比し無関係な増減を繰返し一定の結論を得られなかった。

6. 4-Cl TA Kochakian^{36) 37) 38)} により男性ホに体内窒素蓄積作用のある事が知られて以来、臨床的にこれを応用⁴⁾するため蛋白同化 Steroid の登場を来したもので、これは蛋白同化作用の他に副性器の発育肥大作用、副腎皮質機能抑制作用等が認められている。一般に 4-Cl TA の男性ホ作用は Tp の 5% に過ぎないとされ³⁶⁾。その簡易測定法として精囊腺前立腺重量の測定法、上肛門挙筋法等が Herschberger 等²³⁾ により行なわれ、又赤須²⁾ は 4-Cl TA 投与により肛門挙筋の増大を指摘し、尿中 17-OHCS の著明な減少を認め、これを男性ホ作用による副腎皮質機能抑制によるものと考えた。一方齊藤等⁶⁶⁾ はラットを用いた実験に於いて副腎に萎縮は見られず、副性器の重量の変化もあまり著明に見られなかったと報告している。又前立腺に多少とも直接作用するものとして蛋白同化ホ投与を行ない前立腺分泌液の増加を呈したとの報告も見られる。

著者の実験においては投与対照値に比して高値を示すが Tp に比し漸増する傾向を示さず可成り早い時期に高値を示し以後増減を繰返し、

中止により漸減し10日目に処置前の値を示すムコ蛋白に比し類似の変化を見るも影響力がやや大きい様に思われた。

7 甲状腺と前立腺の関係については、Pfister⁵⁹⁾, Haverer 等の前立腺肥大症に関する報告があり、又前立腺重量に及ぼす影響についての文献を見るも¹³⁾²¹⁾⁴⁹⁾、いずれも一定した見解を見ない。又大野は犬前立腺分泌液中の酸ホスファターゼの測定を行ない甲状腺ホのおよぼす影響を見るも有意の差を認めていない。さきに著者の実験に於いて甲状腺ホを用い犬前立腺分泌液および分泌液中ムコ蛋白の変動を示したが特定の関係を見出す事が出来なかった。

一方結合織に対する甲状腺ホの影響については粘液水腫の皮膚には多量 MPS のを含む物質が見出されており⁷⁸⁾、甲状腺ホ投与により本物質が動員され減少していた血清 MPS 値が正常値に復帰すると Gabrilove¹⁷⁾¹⁸⁾の報告を見る。又安斉等³⁾はラットを用いた実験で、Mercazol 投与および甲状腺剝出のごとく甲状腺機能低下を来たす時は MPS の減少を来たし甲状腺末投与等の機能亢進時に於て上昇を見ると報告している。

著者の実験成績に於いては甲状腺末、Mercazol の投与を行なったがいずれも対照値に比し有意の差を認めず、Mercazol 投与群は軽度の減少を示すが他種ホ投与時に比し MPS に対する影響を認めなかった。

結 語

犬前立腺分泌液を用い MPS に関する研究および各種ホの影響について検討した。

1. MPS の測定は Boas の方法に従い Dowex 50 のイオン交換樹脂を通して行なった。正常犬前立腺分泌液中 MPS は 133~197 r/dl の値が得られた。

2. 男性ホ 5mg, 10mg, 20mg の投与を行なったがいずれも投与後5日で増加の傾向を示し投与中漸増し、中止により直ちに減少の傾向を示すもなお10日前後のホ効果の持続を見た。又投与量による比例的増減は認められなかった。

3. 女性ホ投与群は5日目に可成りの減少傾向を示し、中止後も抑制された値が持続するも15日目よりやや回復の傾向を示すに至る。ムコ蛋白に比しホ効果の影響がやや弱い様に思われた。

4. 男、女性ホ20:1混合投与群では5日目にやや低下を来たし、以後漸減の傾向を示して中止後も可成りの期間抑制された値を示し、10~15日頃回復の傾向を呈した。ムコ蛋白に比しホ効果の持続が短い様に思われた。

5. 性腺刺激ホ投与群では全般的に10日目より可成りの高値を示し、中止により漸減する。ホ効果は HCG, PMS, Gonasteron の順に低下する様に見られた。

6. 男性ホ 10mg+PMS 500u 混合投与では投与中漸増の傾向を示し、単独投与に比し類似の変化を見るも中止後わずかにホ効果の持続が延長されている様に思われた。

7. ACTH 投与群では投与中増加の傾向を示す。ムコ蛋白に比しホ効果が大きい様に思われた。

HC 投与に於ては投与中軽度の増加傾向を見るも有意の変化は認められなかった。

8. Prolactin 投与群では対照に比し増加を示した例も見したが、全般的に有意の変動を示さなかった。

9. 4-Cl TA 投与群に於て可成りの増加傾向を示すも Tp に比してやや効果が弱い。然しムコ蛋白に比しやや大きい影響を見た。

10. 甲状腺ホ投与群、Mercazol 投与群に於いて対照に比し軽度の減少傾向を見るも有意の差を認めなかった。甲状腺末投与時は一定した値を得られなかった。

11. 去勢後男性ホ 10mg 投与、去勢により可成りの減少を来たし、ホ投与により増加の傾向を見るも去勢前対照値より大きく増加を示す事はなかった。ムコ蛋白に比し去勢による影響はやや弱いがホ効果に関する有意の差は認められなかった。

稿を終るにあたって恩師加藤教授の御指導御校閲に対し深く感謝すると共に御協力いただいた当教室員各位に対し深く感謝致します。

本稿の要旨は第12回日本内分泌学会西日本地方会において発表した。

文 献

- 1) 浅野：日泌尿会誌, **53** : 901, 1962.
- 2) 赤須：マクロビン文献集, **I**, 1960.
- 3) 安齊：日独医報, **5** : 272, 1963.
- 4) Boas, N. F. : J. Biol. Chem., **181** : 573, 1949.
- 5) Boas, N. F. & Ludwig, A. W. : Endocrinol., **46** : 299, 1950.
- 6) Boas, N. F. : J. Clin. Endocrinol., **12** : 965, 1952.
- 7) Boas, N. F. : J. Clin. Endocrinol., **13** : 553, 1953.
- 8) Boas, N. F. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **86** : 690, 1954.
- 9) Boas, N. F. : J. Clin. Invest., **34** : 782, 1955.
- 10) Bollet, A. J. & Schuster, A. : Clin. Invest., **39** : 1114, 1960.
- 11) Boström, H., & Odeblad, E. : Acta Endocrinol., **10** : 89, 1952.
- 12) Burrows, H. & Horwing, E. S. : Oestrogens and Neoplasia, Blackwell, Oxford, 1952.
- 13) Chen : Am. J. Anat., **56** : 143, 1935.
- 14) Catchpole, H. R. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **52** : 989, 1950.
- 15) Dunphy, J. E. & Vdupa, K. V. : New England J. Med., **253** : 847, 1955.
- 16) Ellis, S. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol., **84** : 603, 1953.
- 17) Gahrilove, J. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., **12** : 966, 1952.
- 18) Gahrilove, J. et al. : J. Endocrinol. Metab., **17** : 925, 1957.
- 19) Grayhack, J. T. & Scott, W. W. : Endocrinol., **48** : 453, 1951.
- 20) Gresh, I. & Calchpole, H. R. : Presh. Biol. Med., **3** : 282, 1960.
- 21) Hammett : Am. J. Physiol., **77** : 527, 1926.
- 22) Heller, C. G. & Nelson, W. O. : Recent Progress im Hormon Research, **III** : 229, 1948.
- 23) Herschherger, L. G. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **83** : 175, 1953.
- 24) Hoffman, P. et al. : Biochem. Biophys. Acta, **30** : 184, 1958.
- 25) Huggins, C. & Clark, P. J. : J. Exp. Med., **72** : 747, 1940.
- 26) Huggins, C. & Hodges, C. V. : Canc. Res., **1** : 293, 1941.
- 27) Huggins, C. : The Harvey Lecture, XLII, 1946~1947.
- 28) Huggins, C. et al. : Endocrinol., **57** : 25, 1955.
- 29) Huggins, C. : Biological Activities of Steroid in Relation to Cancer, I. New York, 1960.
- 30) Huggin, C. & Russel, P. S. : ibid, **39** : 1, 1964.
- 31) 伊藤：皮と泌, **2** : 197, 1960.
- 32) 加藤：日本臨床, **20** : 1213, 1962.
- 33) 加藤：日本医学の1963年, **III** : 479, 1963.
- 34) 亀甲：泌尿紀要, **5** : 857, 1959.
- 35) Kelly, C. V. et al. : J. Clin. Invest., **34** : 782, 1955.
- 36) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R. : Am. J. Physiol., **117** : 642, 1963.
- 37) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R. : J. Nutr., **10** : 437, 1935.
- 38) Kochakian, C. D. : A Symposium on Steroidhormone, 1950.
- 39) Korenchevsky, V. : Biochem. J., **28** : 1474, 1934.
- 40) Kushner, D. S. et al. : J. Lab. Clin. Med., **47** : 409, 1956.
- 41) Kvarstein, B. et al. : Acta Endocrinol., **44** : 209, 1963.
- 42) Lacassagne, A. : Compt. red. Soc. Biol., **113** : 570, 1933.
- 43) Layton, L. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Mec., **75** : 596, 1951.
- 44) Layton, L. L. : Canc., **5** : 405, 1952.
- 45) Linker, A. & Terry, K. D. : Proc. Exper., **61** : 4, 1963.
- 46) Lipschutz, A. : Steroidhormones and Tumor, Baltimore, 1953.
- 47) Ludwing, A. W. & Boas, N. F. : Endocrinol., **46** : 291, 1950.

- 48) Maddock, W. O. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **55** : 657, 1952.
- 49) Maqsood, & Reineke : Am. J. Physiol., **162** : 24, 1950.
- 50) Meyer, K. : Pros, Exptl. Biol. Med., **105** : 78, 1960.
- 51) Moore, C. R. : Am. J. Anat., **50** : 13, 1932.
- 52) Masamune, H. & Hakomori, S. : Tohoku Exper. Med., **69** : 383, 1955.
- 53) Morgan, T. J. & Watkins, W. M. : Brit. J. Exp. Path., **29** : 159, 1948.
- 54) Meyer, K. et al. : Connective Tissue Symposium, **86**, 1953.
- 55) 中山 : 日泌尿会誌, **42** : 334, 1951.
- 56) 大塚他 : 小児科臨床, **13** : 70, 1960.
- 57) 大野 : 泌尿紀要, **10** : 359, 1964.
- 58) Odeblad, E. : Acta Endocrinol., **15** : 313, 1954.
- 59) Pfister : Zschr. Urol., **19** : 278, 1925.
- 60) Paesi, F. J. A., Dejungh, S. E. & Hoo-gstra, M. J. : Acta Physiol. et Pharmacol. Neerl., **4** : 445, 1956.
- 61) Price, D. : Physiol. Zool., **14** : 145, 1941.
- 62) Rohl, L. : Brit. J. Urol., **30** : 450, 1958.
- 63) Rosenkranz, H. et al. : Canc. Chem. Rep., **12** : 143, 1961.
- 64) Rosenkranz, H. et al. : Cand. Chem. Rep., **20** : 33, 1962.
- 65) Rosenkranz, H. et al. : Canc. Chem. Rep., **23** : 1, 1962.
- 66) 斎藤 : ホルモンと臨床, **9** : 66, 1961.
- 67) 雑賀 : 日泌尿会誌, **55** : 811, 1964.
- 68) Scott, W. W. et al. : J. Urol., **77** : 652, 1957.
- 69) Segaloff, A. et al. : Endocrinol., **59** : 233, 1956.
- 70) Selye, H. : Stress, Ist. Ed., 135, 1950.
- 71) Shetlar, M. R. et al. : Canc. Research, **10** : 681, 1950.
- 72) Slack, H. G. B. : Biochem. J., **65** : 459, 1957.
- 73) Sonnenberg, M. et al. : J. Clin. Endocrinol., **11** : 747, 1951.
- 74) Sprunt, D. H. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **52** : 989, 1950.
- 75) Steinherger, E. & Nelson, W. O. : Endocrinol., **56** : 429, 1955.
- 76) Tamada, K. et al. : Japanese Circulation Journal, **25** : 497, 1961.
- 77) 高橋 : 最新医学, **16** : 1793, 1961.
- 78) Watson, E. N. & Pearce, R. H. : Am. J. Clin. Path., **19** : 442, 1949.
- 79) Weimer, H. E. & Redlich-Moshin, J. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **84** : 34, 1953.
- 80) Weller, D. : Anat. Rec., **65** : 149, 1963.
- 81) Wereshinsky, A. : Dtsch. Z. Chir., **187** : 73, 1924.
- 82) 和田 : 阪大医学雑誌, **11** : 2177, 1959.
- 83) Zahler, H. : Virchows Arch. Path. Anat., **305** : 65, 1939.
- 84) Zuckerman, S. & Sandys, O. C. : ibid, **73** : 597, 1939.

(1965年12月24日受付)